

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)EPO - Munich
83
30. April 2004

REC'D 19 MAY 2004

UNEP

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 36 570.2

Anmeldetag: 08. August 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Azaprolinderivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

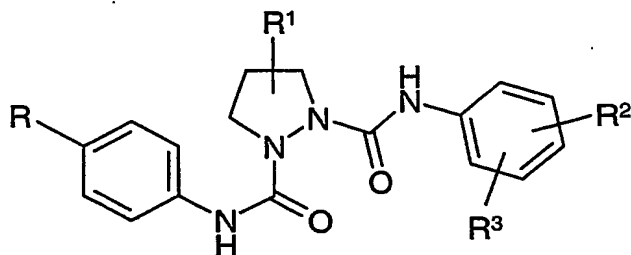
Stanschus

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Azaprolinderivate

Azaprolinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- R H, A, A-CO-, Hal, -C≡C-H, -C≡C-A oder -C≡C-C(=O)-A,
- R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-,
N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA,
CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA
oder =CF₂,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,
- R² H, Hal oder A,
- R³ einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NR⁴R⁵, =NH,
=N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert
sein kann,
oder CONR⁴R⁵,
- R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
- R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
die auch durch A, Hal, OA und/oder Carbonylsauerstoff
(=CO) substituiert sein kann,

5 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
von Arzneimitteln verwendet werden können.

20 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei
guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besit-
zen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und
können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen
Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose,
25 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie
und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin
Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin
der Blutgerinnungskaskade sein.

35 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus
der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO
00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515
oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung throm-
boembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.

Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

5 Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, andere Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

10 Weitere heterocyclische Derivate kennt man aus der WO 03/045912.

15 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

20 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

25 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

30 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

- 5 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.
- 10 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.
- 15 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.
- 20 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.
- 25
- 30 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.
- 35 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

10

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

15

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

20

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

25

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

35

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

10 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden
15 weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

25 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem
30 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

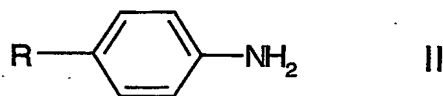
35 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

5 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

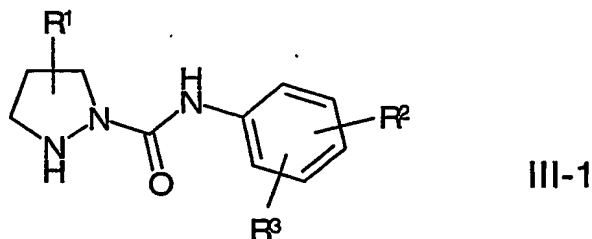
15 a) eine Verbindung der Formel II



20 worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umsetzt,

25 das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-1



worin

35 R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

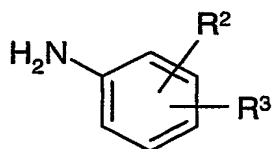
und falls R^1 OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt vorliegt,

umgesetzt wird,

und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten wird,

oder

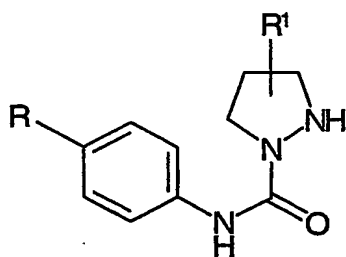
b) eine Verbindung der Formel IV



IV,

worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umsetzt,

das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-2



III-2

worin R und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und falls R^1 OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt vorliegt,

umgesetzt wird,

und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten wird,

und/oder

5 eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren
10 sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
15 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

20 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

25 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

35

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R , R^2 und R^3 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

R bedeutet vorzugsweise Hal oder $-C\equiv C-H$.

R^1 bedeutet vorzugsweise H, $=O$, OH, OA, $A-COO-$, $Ph-(CH_2)_n-COO-$ oder Cycloalkyl- $(CH_2)_n-COO-$, besonders bevorzugt H, $=O$ oder OH.

R^2 bedeutet vorzugsweise H, Cl, F oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Trifluormethyl.

5 R^3 bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, =NH und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann, oder R^3 bedeutet auch CONR^4R^5 .

10 R^3 bedeutet besonders bevorzugt 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, gegebenenefalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert, oder CONR^4R^5 .

25 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet R^3 vorzugsweise 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, gegebenenefalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert.

R^3 bedeutet ganz besonders bevorzugt 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,
5 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder
10 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl.

In $CONR^4R^5$ bedeutet NR^4R^5 vorzugsweise Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Pyrrolidino oder Piperidino.

15 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
25 Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Ia R Hal oder $-C\equiv C-H$ bedeutet;

in Ib R^3 einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-,
35

zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, =NH und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann, oder CONR⁴R⁵

5 R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
bedeuten;

10 in Ic R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert,
oder
CONR⁴R⁵,
R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

15

20

25

30

35

bedeuten;

5	in Id	R ¹	H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-,
		Ph	unsubstituiertes Phenyl,
			bedeuten;
	in Ie	R	Hal oder -C≡C-H,
10		R ¹	H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-,
		Ph	unsubstituiertes Phenyl,
		R ²	H, Hal oder A,
15		R ³	2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> - pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin- 1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3- Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2- Imino-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo- piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo- pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> - pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan- 1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6- Dihydro-1 <i>H</i> -pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo- [1,3]oxazinan-3-yl, 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert, oder CONR ⁴ R ⁵ ,
20			
25			
30			
35			

R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A,
 R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
 Atomen,
 bedeuten;

5

in If

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
 pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-
 1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,
 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-
 Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-
 Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-
 piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-
 pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-
 pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-
 1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-
 Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-
 [1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal
 und/oder A substituiert;

10

15

20

in Ig

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
 pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-
 1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,
 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-
 Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-
 1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-
 Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-
 bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-
 pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder
 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl;

25

30

35

in lh	R	Hal oder $-C\equiv C-H$,
	R ¹	H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-,
5	Ph	unsubstituiertes Phenyl,
	R ²	H, Hal oder A,
	R ³	2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> - pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin- 1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 10 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6- Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo- 1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> -pyridazin-2-yl, 2- Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza- bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1 <i>H</i> - pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl,
15	A	unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
20	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1, 2, 3 oder 4,
		bedeuten,
25		sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo- isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
30 wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
35

von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10 Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III-1, III-2 und IV sind teilweise neu.

15 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II bzw. IV mit einem Chloroformiatderivat, z.B. 4-Nitrophenylchlorformiat zu einem intermediären Carbamat umsetzt und anschließend mit Verbindungen der Formel III-1 bzw. III-2 umsetzt.

20 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

30

35 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,

5 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man aus Verbindungen der Formel I, die eine OH- oder NH-Schutzgruppe enthalten, die Schutzgruppe abspaltet.

15

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Schutzgruppenabspaltung sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -OH oder -COOH eine Gruppe -OR" oder -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

20

25

30

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Um-

setzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen oder Alkylsilylschutzgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-

Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Ganz besonders bevorzugt ist, falls R¹ OH bedeutet die tert.-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe.

5

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

10

15

20

25

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Abspaltung von Alkylsilylschutzgruppen, wie z.B. der tert.-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe, gelingt z.B. mit Tetra-n-butylammoniumfluorid.

30

35

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^\circ$.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

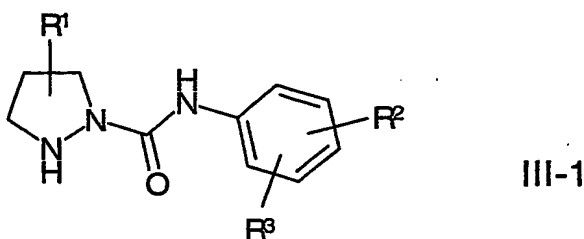
5

Die bevorzugten Bedeutungen der Reste in den nachfolgend aufgeführten Verbindungen der Formel III-1, III-2 und VI entsprechen denen, wie oben für die Verbindungen der Formel I aufgeführt, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel III-1

15



20

worin

R^1 H, =O, Hal, A, OR^6 , OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA, oder =CF₂,

25

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA oder Hal substituiertes Phenyl,

R^2 H, Hal oder A,

30

R^3 einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NR⁴R⁵, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,

35

CONR^4R^5 ,
 R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A,
 R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
 5 die auch durch A, Hal, OA und/oder Carbonylsauerstoff
 ($=\text{CO}$) substituiert sein kann,
 R^6 eine OH-Schutzgruppe,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
 10 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
 ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 15 sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind vorzugsweise die Zwischenverbindungen
 der Formel III-1, worin
 R^1 H, $=\text{O}$, OR^6 , OA, A-COO-, $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n\text{-COO-}$ oder
 20 Cycloalkyl- $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-}$,
 Ph unsubstituiertes Phenyl,
 R^2 H, Hal oder A,
 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-
 25 1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1H-
 Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,
 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-
 30 3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
 azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-
 Dihydro-1H-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl
 oder 4H-[1,4]Oxazin-4-yl,
 R^6 eine OH-Schutzgruppe,
 35

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind besonders bevorzugt die Zwischenverbindungen der Formel III-1, worin

R¹ H, =O oder OR⁶,

R² H, Hal oder A,

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

R⁶ eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

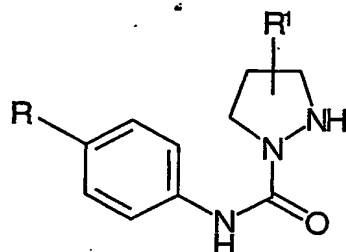
Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel III-2



III-2

worin

- R H, A, A-CO-, Hal, -C≡C-H, -C≡C-A oder -C≡C-C(=O)-A,
R¹ H, =O, Hal, A, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-,
N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA,
CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA
oder =CF₂,
Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,
R⁶ eine OH-Schutzgruppe,
A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
ersetzt sein können,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2, 3 oder 4,
bedeuten,
wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind vorzugsweise auch die Zwischenverbindungen der Formel III-2,

worin

- R Hal oder -C≡C-H,

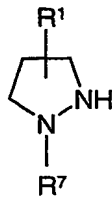
- 5
10
15
- R^1 H, =O, OR^6 , OA, A-COO-, $Ph-(CH_2)_n-COO-$ oder
Cycloalkyl- $(CH_2)_n-COO-$,
Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,
 R^6 eine OH-Schutzgruppe,
A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
ersetzt sein können,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2, 3 oder 4,
bedeuten,
wobei, falls R^1 H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin besonders bevorzugt die
Zwischenverbindungen der Formel III-2,
worin

- 20
25
- R Hal oder $-C\equiv C-H$,
 R^1 H, =O oder OR^6 ,
 R^6 eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,
Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
wobei, falls R^1 H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

30 Die Verbindung N-(4-Chlorphenyl)-1-pyrazolidincarboxamid ist
beschrieben in J. Heterocyclic Chem. (1993), 30(6), 1641-4 und in
Pharmazie (1991), 46(6), 418-22.

35 Vorstufen zur Herstellung der Verbindungen der Formel III-1 bzw. III-2 sind
die Verbindungen der Formel VI



VI

5

worin

R¹ die bei den Formeln III-1 bzw. III-2 angegebenen Bedeutungen hat und

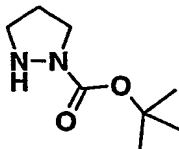
R⁷ eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

10

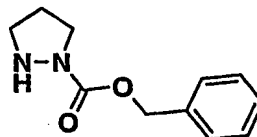
Vorzugsweise bedeutet die Aminoschutzgruppe *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z).

Die Herstellung von Verbindungen der Formel VI, worin R¹ H bedeutet, z.B. der Pyrrolidin-Verbindungen der Formel VI-1 und VI-2, erfolgt nach einer bekannten Herstellvorschrift ausgehend von Z-geschütztem *tert.*-Butylcarbazan und 1,3-Dibrompropan in 2 Stufen (Dutta, A. S.; Morley, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1975**, 1712)

20



VI-1



VI-2

25

Verbindungen der Formel VI, worin

R¹ OH oder OR⁶,

R⁶ eine Silyl-Schutzgruppe,

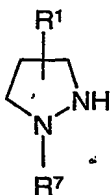
R⁷ BOC oder Z

bedeuten, sind neu.

30

Gegenstand der Erfindung sind daher auch die Zwischenverbindungen der Formel VI

35



VI

5

worin

R^1 OH oder OR^6 ,

R^6 eine Silyl-Schutzgruppe,

R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z)

10

bedeuten,

sowie deren Isomere.

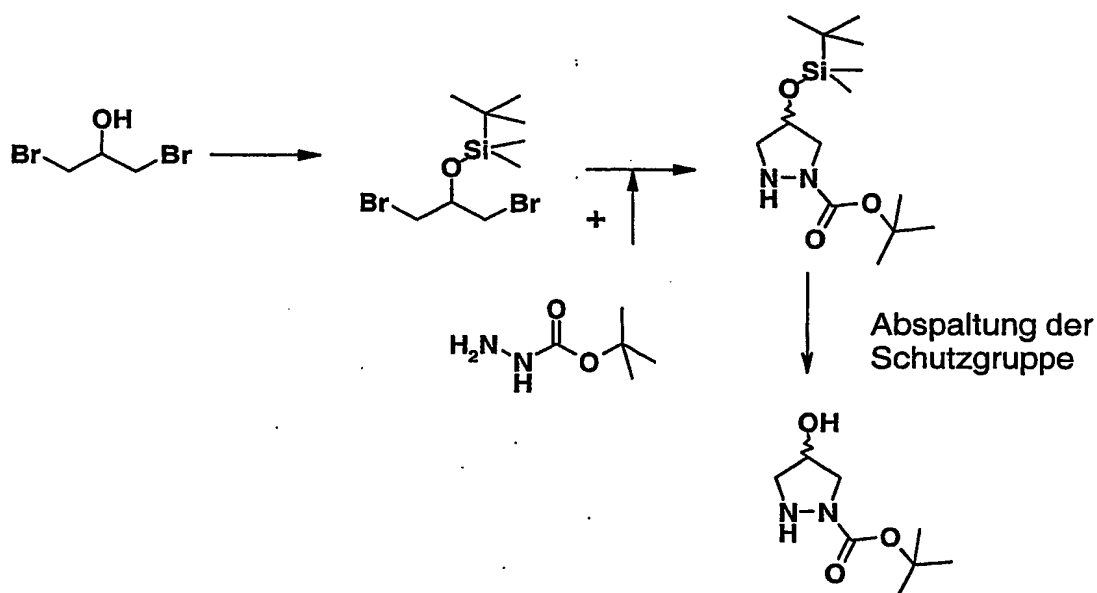
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel VI, worin

15

R^6 *tert.*-Butyldimethylsilyl bedeutet.

Die Verbindungen werden analog nachstehendem Schema direkt aus *tert.*-Butylcarbazan und silylgeschütztem 1,3-Dibrom-propan-2-ol in einer Stufe gewonnen. Die Reaktion gelingt nicht mit der freien OH-Verbindung.

20



25

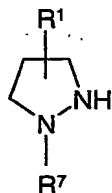
30

35

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe erfolgt, falls erforderlich, durch bekannte Methoden, z.B. mit Tetra-n-butylammoniumfluorid.

5

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI



VI

10

worin

R^1 OH oder OR^6 ,

R^6 eine Silylschutzgruppe,

15

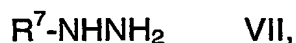
R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z)

bedeuten,

sowie deren Isomere,

erhältlich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII

20



worin R^7 BOC oder Z bedeutet,

25

mit silylgeschütztem 1,3-Dibrom-propan-2-ol,

und gegebenenfalls, anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

30

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI, worin

R^6 *tert.*-Butyldimethylsilyl bedeutet.

35

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in

verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

5 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei
10 der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen
15 von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
20 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere
30 auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren
35 weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

10

Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen

15

20

können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25

30

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

35

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit
20 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

25 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

30 *Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}* ("A1")

Stufe 1

35 2-[3-Chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester:

340 mg (1,5 mmol) 4-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-morpholin-3-on werden in 10 mL Dichlormethan (DCM) gelöst, anschließend nacheinander 302 mg (1,5 mmol) 4-Nitrophenylchloroformiat und 121 μ L (1,5 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 300,0 mg (0,7 mmol) Pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester und 0,765 mg (4,5 mmol) *N*-Ethyldiisopropylamin gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet. So erhält man 420 mg (57,3%) Stufe 1; MS (FAB) $m/z = 425/427$ (M+H)⁺.

Stufe 2

Pyrazolidin-1-carbonsäure-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid: 410 mg (0,84 mmol) Stufe 1 werden in 5 mL Doxan gelöst und mit 5 ml (20 mmol) 4M HCl in Dioxan versetzt. Nach 5 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 330 mg (Y = 91,5%) Stufe 2. MS (FAB) $m/z = 325/327$ (M+H)⁺.

Stufe 3

84,3 mg (0,7 mmol) 4-Ethinylnilin werden in 10 mL DCM gelöst, anschließend nacheinander 140,7 mg (0,7 mmol) 4-Nitrophenylchloroformiat und 56,4 μ L (0,7 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 300,0 mg (0,7 mmol) Stufe 2 und 0,475 mL (2,8 mmol) *N*-Ethyldiisopropylamin gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird aus EE umkristallisiert und so erhält man 170 mg (Y = 50,6%) "A1" als Kristalle; MS (FAB) $m/z = 468/470$ (M+H)⁺.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A2"), M+H⁺ 478, 480;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 438, 440;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 458, 460;

5 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 462, 464;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 472, 474;

10 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 502, 504;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

15 4-Oxo-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-piperidin-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 442, 444;

20 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 444, 446;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 462, 464;

25 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 536, 538;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 468, 470;

30 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 444, 446;

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinylphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

35 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A3"), $M+H^+$ 483.

Beispiel 2

5

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("B1")

10

Stufe 1

(2-Brom-1-brommethyl-ethoxy)-*tert.*-butyl-dimethyl-silan:

15

26,7 g (122,4 mmol) 1,3-Dibrom-propan-2-ol werden in 150 mL DCM gelöst und mit 18,35 g (269,59 mmol) Imidazol versetzt. Anschließend werden 18,47 g (122,54 mmol) *tert.*-Butyldimethylchlorsilan in 150 mL DCM zugetropft. Man lässt 18 h bei RT rühren, arbeitet wie üblich auf und erhält so als Rohprodukt 39,1 g (Y = 95,9%) Stufe 1 als farbloses Öl, welches direkt in Stufe 2 eingesetzt wird.

20

Stufe 2

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester:

25

9,87 g (246,6 mmol) Natriumhydrid (60%ig) werden in 50 mL DMF suspendiert. Dann gibt man 15,5 g (117,4 mmol) *tert.*-Butylcarbazan in 100 mL DMF tropfenweise hinzu (starkes Schäumen). Nach 2 h Rühren bei RT werden nun 39,0 g (117,5 mmol) Stufe 1 hinzugetropft und 18 h bei RT gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält so 30,2 g (Y = 85%) Stufe 2 als braunes Rohöl, welches direkt in Stufe 3 eingesetzt wird.

30

Stufe 3

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(4-chlor-phenylcarbamoyl)-pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester:

35

30,1 g (99,8 mmol) Stufe 2 werden in 200 mL DCM gelöst und mit 15,3 g (99,8 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat versetzt und 5 h bei RT gerührt. Das

Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, vom Feststoff abfiltriert und zur Trockne eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit PE/EE = 8/2 erhält man so 23,4 g Stufe 3 (Y = 51%).

5 Stufe 4

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrazolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid:

10 Zu einer Lösung von 10,2 g (22,4 mmol) Stufe 3 in 50 mL DCM werden 25,0 mL (13,0 mmol) Trifluoressigsäure getropft und 1 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 7,8 g (98%) Stufe 4; MS (FAB) $m/z = 356/358$ (M+H)⁺.

15 Stufe 5

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}:

145,3 mg (0,68 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-2*H*-pyridin-2-on werden in 2 mL DCM gelöst, anschließend nacheinander 157,2 mg (0,78 mmol) 4-Nitro-phenylchloroformat und 62,96 μ L (0,78 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 277,6 mg (0,78 mmol) Stufe 4, 0,4 mL (2,3 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin und 2 mL THF gegeben. Nach 18 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 330 mg (Y = 74,5%) Stufe 5; MS (FAB) $m/z = 568/570$ (M+H)⁺.

25 Stufe 6

"B1":

30 330 mg (0,58 mmol) Stufe 5 werden in 4,0 mL THF gelöst und mit 250,0 mg (0,8 mmol) *Tetra-n*-butylammoniumfluorid unter Rühren bei RT versetzt und anschließend 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Man verdünnt mit Wasser und gibt 1N HCl-Lösung hinzu. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. So erhält man 190 mg (Y = 72%) "B1" als Kristalle; MS (FAB) $m/z = 454/456$ (M+H)⁺.

35

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 5 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 460, 462;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 458, 460;
 10 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 474, 476;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 458, 460;
 15 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 478, 480;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 494, 496;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 20 {[3-fluor-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 478, 480;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 488, 490;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 488, 486;
 25 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 {[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},
 $M+H^+$ 552, 553;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
 30 {[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 518,
 520;
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
 2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
 35 2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-
[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}.

Beispiel 3

Durch Umsetzung von 1 Äquivalent der nachfolgend aufgeführten
Hydroxyverbindungen

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

mit 1,1 - 1,5 Äquivalenten der gewünschten Säurechloride in DCM bei
Raumtemperatur erhält man nach üblicher Aufarbeitung die
nachstehenden Verbindungen

4-Acetoxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Benzylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Benzoyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-*tert.*-Butylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Isobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclohexylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-
ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclopentylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclopropylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethynyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethynyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

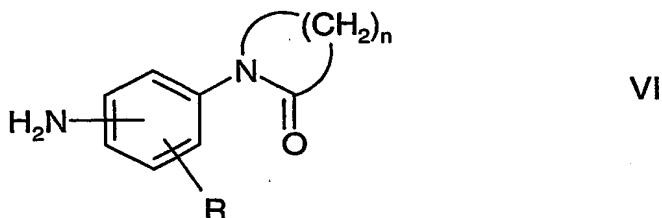
5

14. Beispiele zur Herstellung von Zwischenverbindungen

10

14.1 Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.

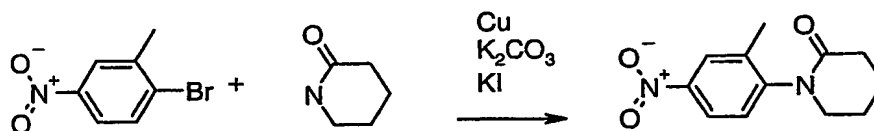
15



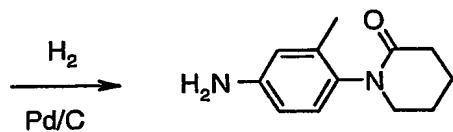
20

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:

25



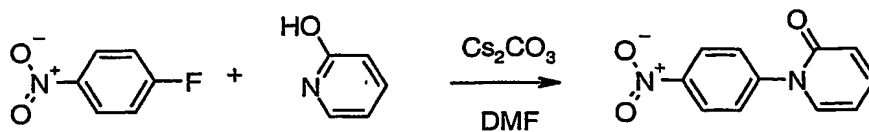
30



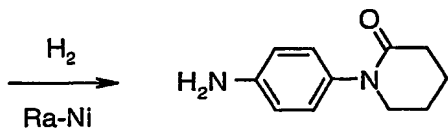
14.2 Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:

35

- 43 -

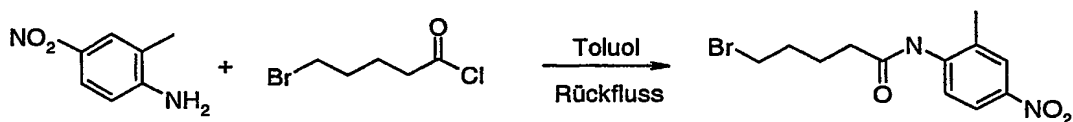


5

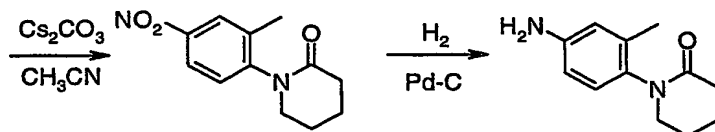


10

Die Herstellung von 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on erfolgt z.B. wie nachfolgend angegeben:



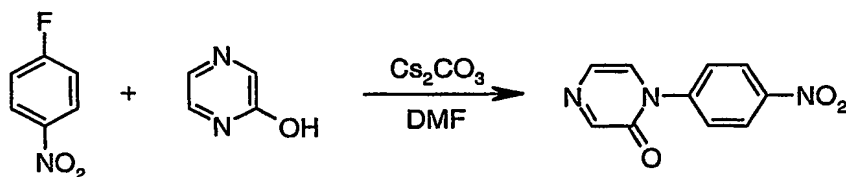
15



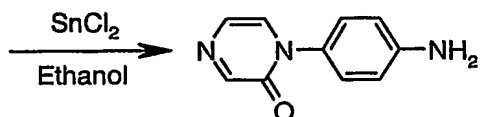
20

14.3 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrazin-2-on

25

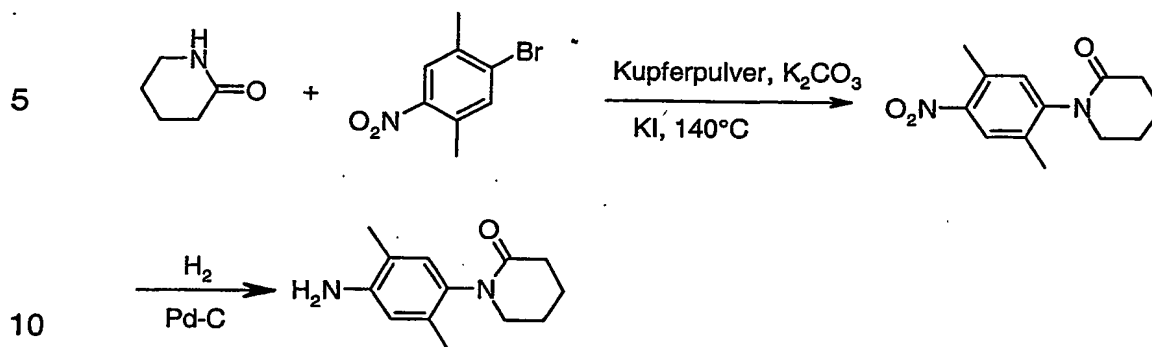


30

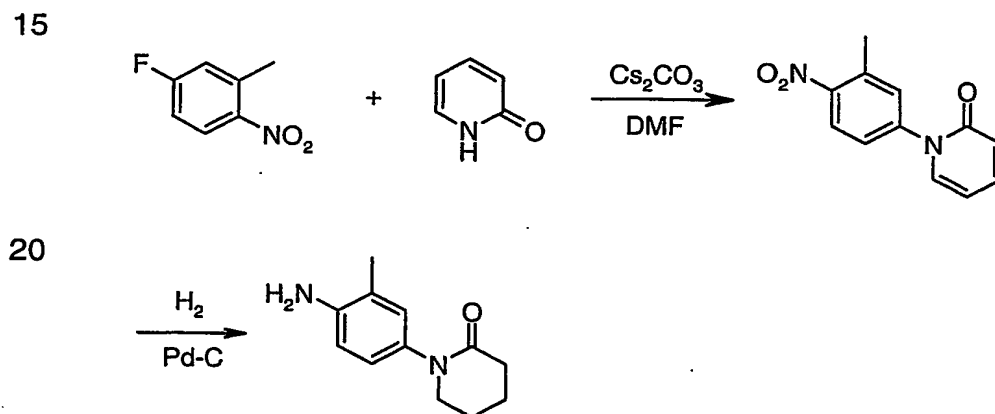


35

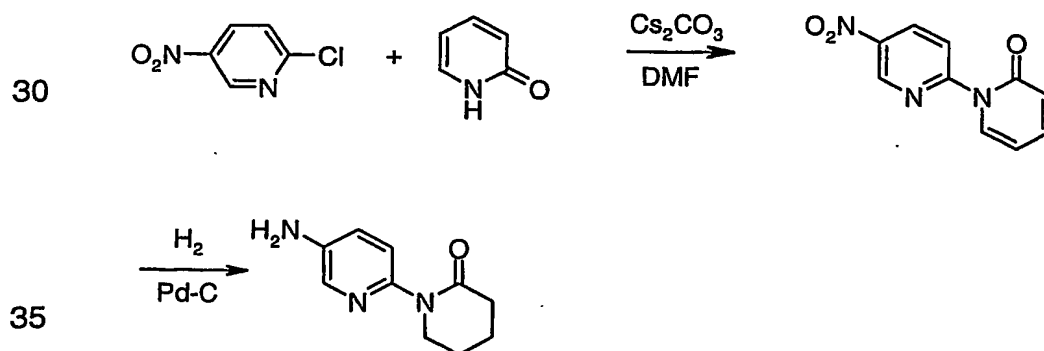
14.4 1-(4-Amino-2,5-dimethyl-phenyl)-piperidin-2-on



14.5 1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

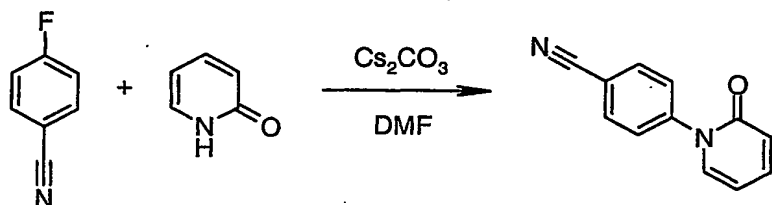


14.6 1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-piperidin-2-on

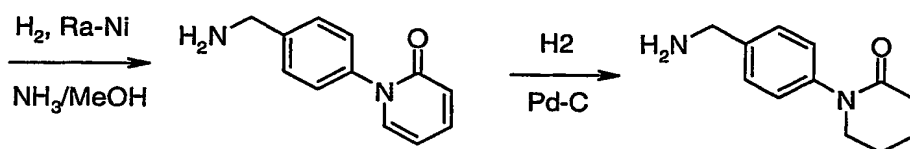


14.7 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-on

5



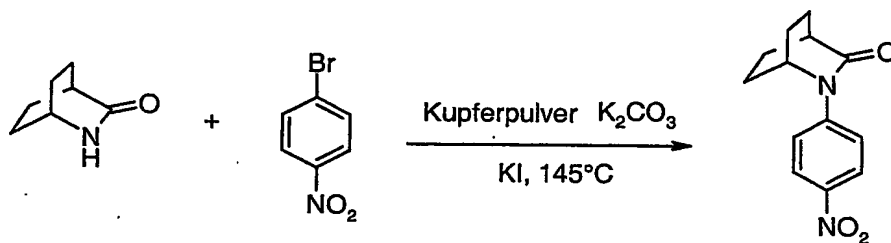
10



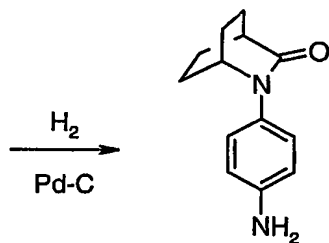
15

14.8 2-(4-Amino-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

20



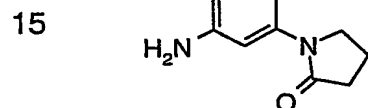
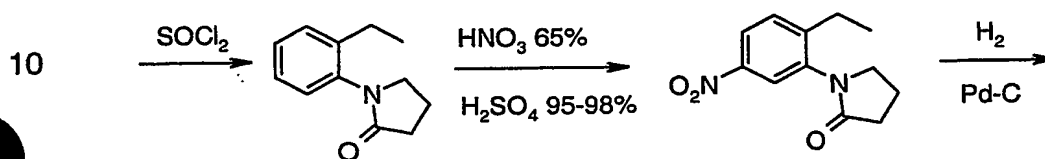
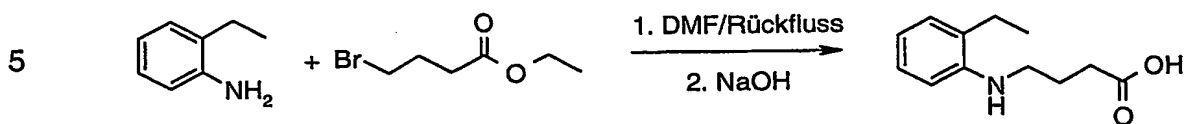
25



30

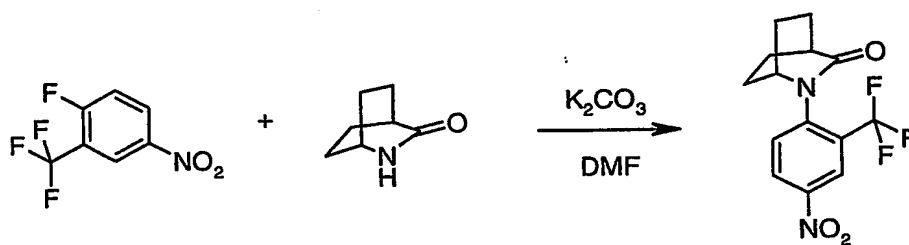
35

14.9 1-(3-Amino-6-ethyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on

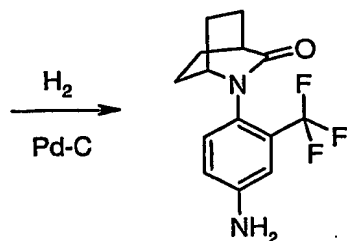


14.10 2-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

20

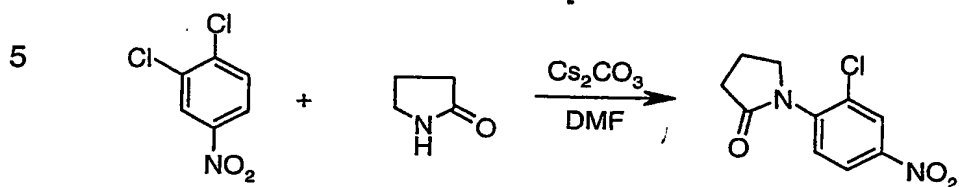


30

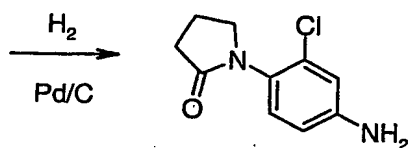


35

14.11 1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-on



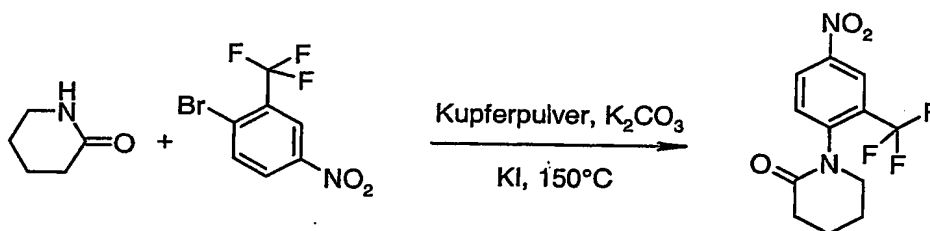
10



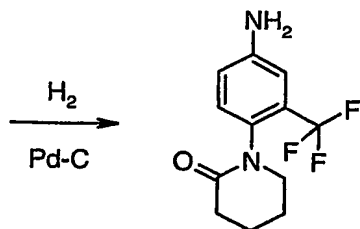
15

14.12 1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-2-on

20



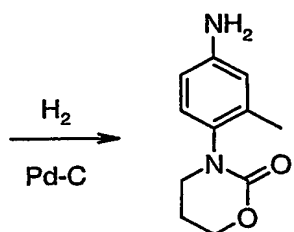
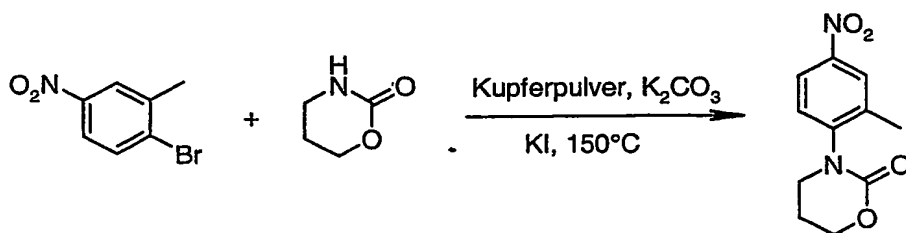
25



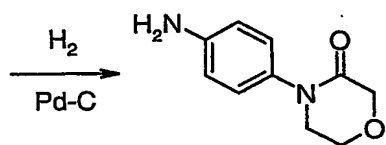
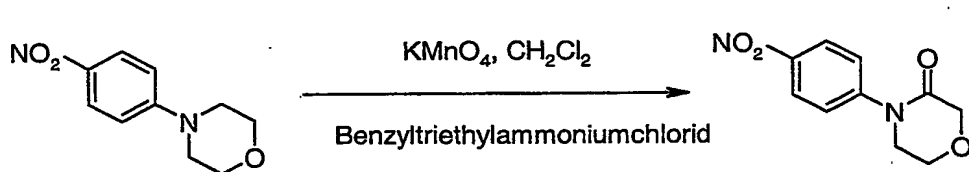
30

14.13 3-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-[1,3]oxazinan-2-on

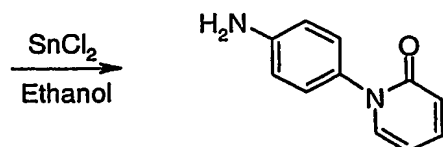
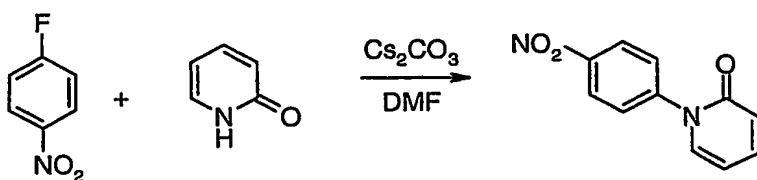
35



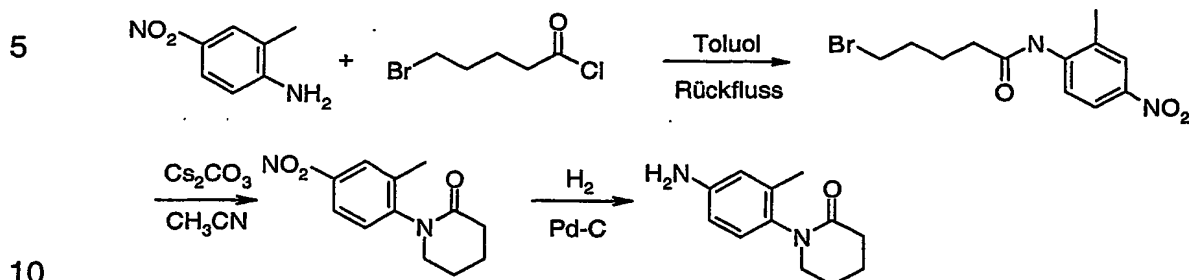
14.14 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on



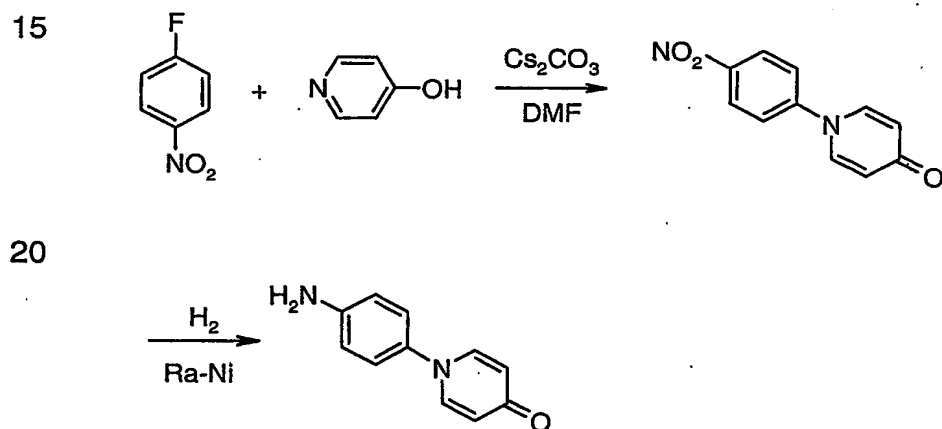
14.15 1-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on



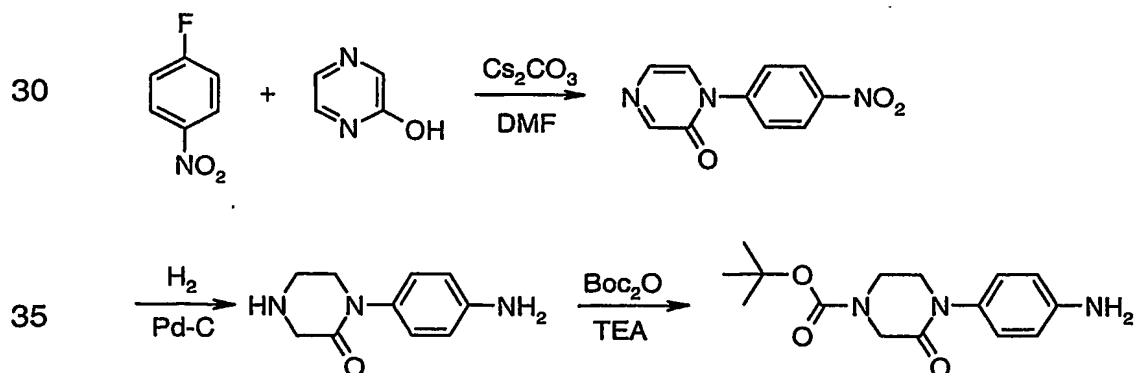
14.16 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on



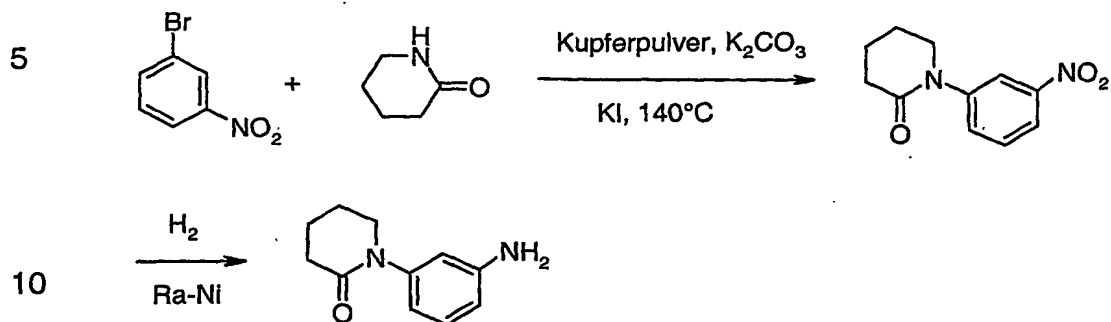
14.17 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-on



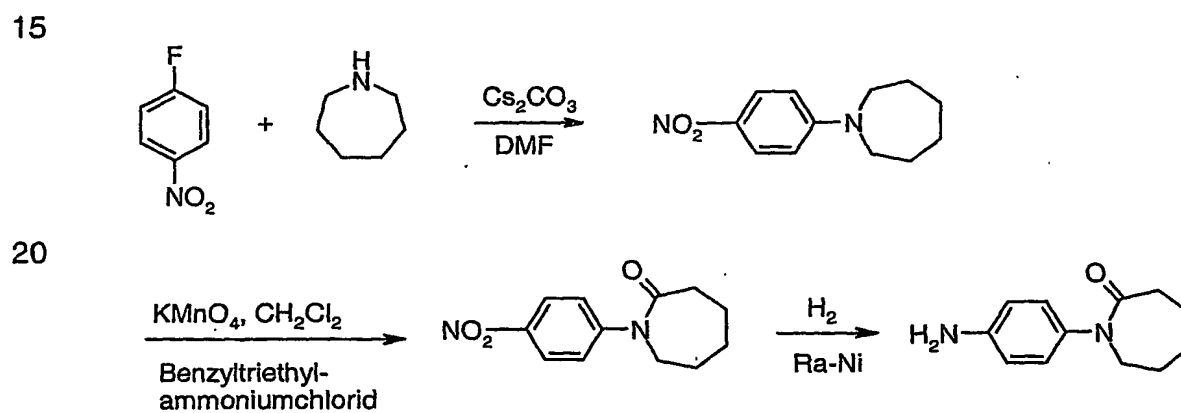
14.18 1-(4-Amino-phenyl)-4-tert.-butoxycarbonyl-piperazin-2-on



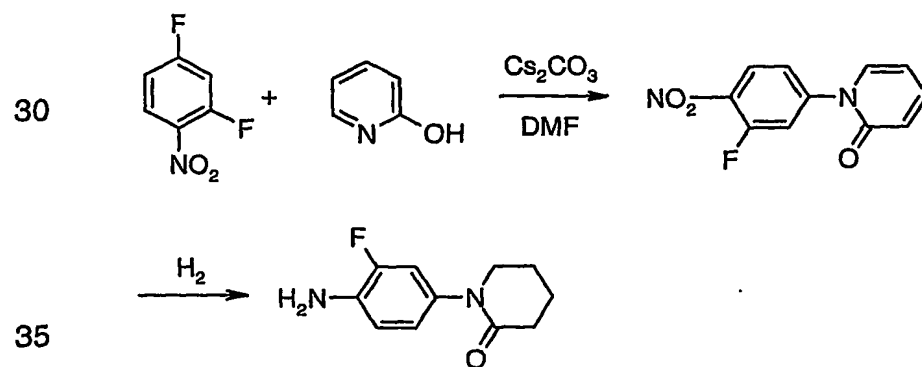
14.19 1-(3-Aminophenyl)-piperidin-2-on



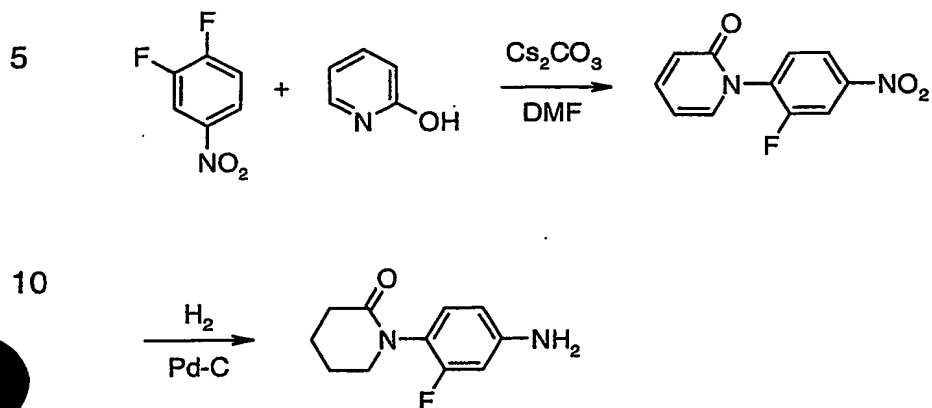
14.20 1-(4-Amino-phenyl)-2-caprolactam



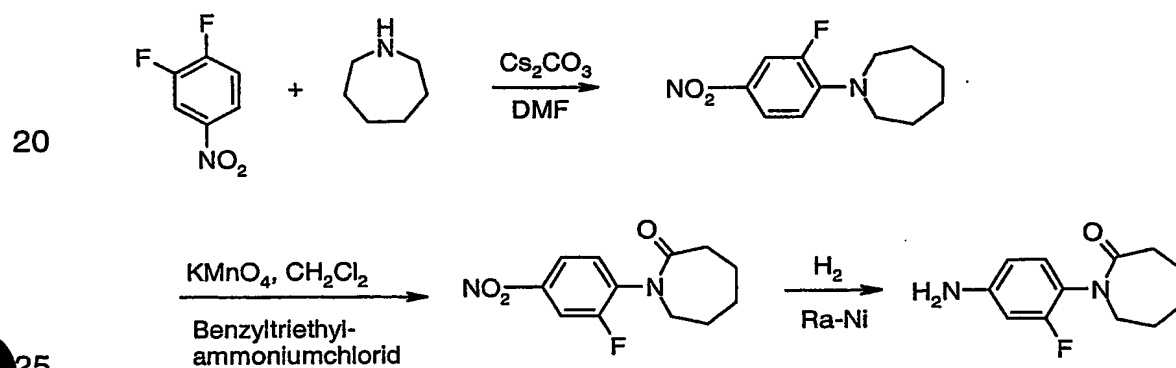
14.21 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



14.22 1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



14.23 1-(4-Amino-2-fluor)-2-caprolactam



30

35

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [nM]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	75.0	160.0
"A2"	120.0	250.0
"A3"	55.0	120.0

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

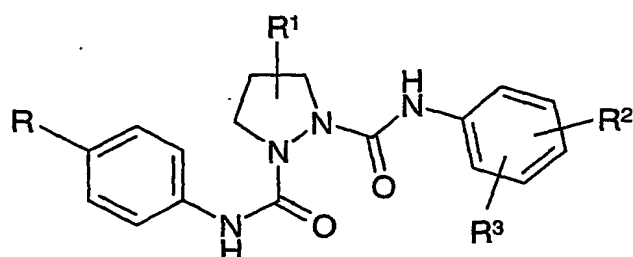
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

- R H, A, A-CO-, Hal, $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-A$ oder $-C\equiv C-C(=O)-A$,
- R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,
=N-OH, =N-OA oder =CF₂,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
OA oder Hal substituiertes Phenyl,
- R² H, Hal oder A,
- R³ einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal,
NR⁴R⁵, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder
Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,
oder CONR⁴R⁵,
- R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
- R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
Atomen, die auch durch A, Hal, OA und/oder
Carbonylsauerstoff (=CO) substituiert sein kann,

- 5 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
 10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
 und/oder Chlor ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 15 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 R Hal oder $-C\equiv C-H$ bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
20 Verhältnissen.
- 25 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 R³ einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch Hal, A, OA, =NH und/oder Carbonylsauerstoff (=O)
 substituiert sein kann,
 oder $CONR^4R^5$
30 R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
 R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
 Atomen,
 bedeuten,
35 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
 5 pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-
 piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-
 10 yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl,
 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
 oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-
 yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-
 15 2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-
 [1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl,
 Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,
 20 Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl
 oder Pyrazinyl,
 gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A
 substituiert,
 oder
 CONR^4R^5 ,
 25 R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A,
 R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
 Atomen,
 bedeuten,
 30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

R^1 H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

Ph unsubstituiertes Phenyl,

bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

R Hal oder -C≡C-H,

R^1 H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

15

Ph unsubstituiertes Phenyl,

R^2 H, Hal oder A,

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert,

20

25

30

35

oder

CONR⁴R⁵,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,

R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1H-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1H-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4H-[1,4]Oxazin-4-yl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

R Hal oder $-C\equiv C-H$,

R^1 H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

Ph unsubstituiertes Phenyl,

R^2 H, Hal oder A,

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Oxo-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-piperidin-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-
aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-
oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-amid},

5

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinylphenyl)-amid]-2-[[4-
(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-
methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

10

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

15

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

20

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

25

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

30

4-Acetoxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Benzylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-
ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

35

4-Benzoyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-*tert.*-Butylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Isobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclohexylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclopentylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclopropylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

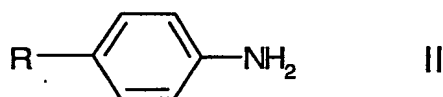
(*S*)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(*R*)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

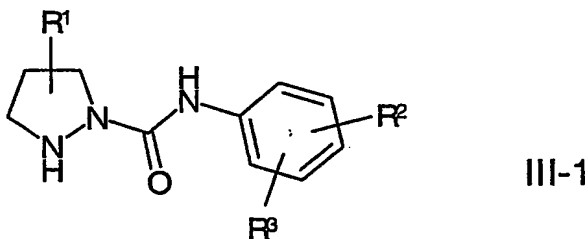
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umsetzt,
das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-1



worin

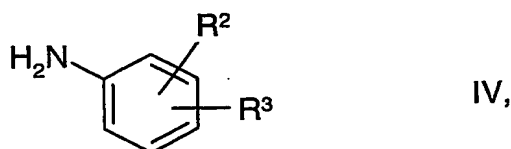
R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
und falls R¹ OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt
vorliegt,

umgesetzt wird,

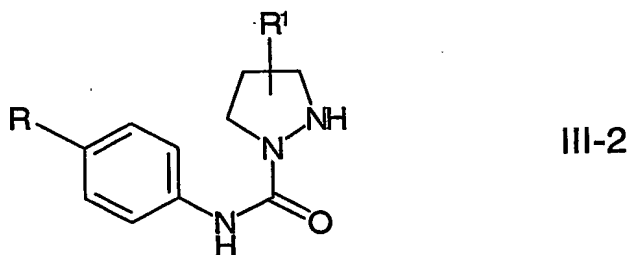
und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten
wird,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



10
15
worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären
Carbamatderivat umsetzt,
das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-2



25
worin R und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
und falls R^1 OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt
vorliegt,

umgesetzt wird,

30
und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten
wird,

und/oder

35
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

12. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 5 13. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 10 14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 15 15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 20 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 30 17. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 35 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

5

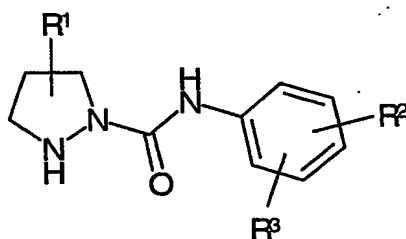
10

15

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

19. Zwischenverbindungen der Formel III-1

20



III-1

25

worin

30

35

- R^1 H, =O, Hal, A, OR^6 , OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA, oder =CF₂,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA oder Hal substituiertes Phenyl,
- R^2 H, Hal oder A,

- 5 R^3 einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nHal$, NR^4R^5 , $=NH$, $=N-OH$, $=N-OA$ und/oder Carbonylsauerstoff ($=O$) substituiert sein kann, $CONR^4R^5$,
- 10 R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A,
 R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, die auch durch A, Hal, OA und/oder Carbonylsauerstoff ($=CO$) substituiert sein kann,
- 15 R^6 eine OH-Schutzgruppe,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- 20 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 sowie deren Isomere und Salze.
20. Zwischenverbindungen nach Anspruch 19,
 worin
- 25 R^1 H, $=O$, OR^6 , OA, A-COO-, $Ph-(CH_2)_n-COO-$ oder Cycloalkyl- $(CH_2)_n-COO-$,
- Ph unsubstituiertes Phenyl,
- 30 R^2 H, Hal oder A,
 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1H-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
- 35

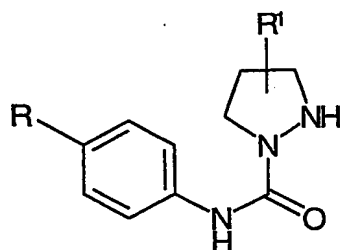
- 5 R^6 oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 A eine OH-Schutzgruppe,
 unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 sowie deren Isomere und Salze.
- 15 21. Zwischenverbindungen nach Anspruch 20,
 worin
 R^1 H, =O oder OR^6 ,
 R^2 H, Hal oder A,
 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 R^6 eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- 35 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,
bedeuten,
sowie deren Isomere und Salze.

5

22. Zwischenverbindungen der Formel III-2

10



III-2

worin

15

R H, A, A-CO-, Hal, -C≡C-H, -C≡C-A oder -C≡C-C(=O)-A,
R¹ H, =O, Hal, A, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)ₙ-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)ₙ-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,
=N-OH, =N-OA oder =CF₂,

20

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
OA oder Hal substituiertes Phenyl,

R⁶ eine OH-Schutzgruppe,

25

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

30

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

35

23. Zwischenverbindungen nach Anspruch 22,

worin

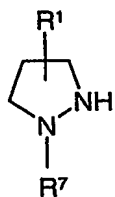
- R Hal oder $-C\equiv C-H$,
 R¹ H, =O, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO- oder
 Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,
 5 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
 OA oder Hal substituiertes Phenyl,
 R⁶ eine OH-Schutzgruppe,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
 10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
 und/oder Chlor ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 15 bedeuten,
 wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
 sowie deren Isomere und Salze.

23. Zwischenverbindungen nach Anspruch 22,

worin

- R Hal oder $-C\equiv C-H$,
 R¹ H, =O oder OR⁶,
 R⁶ eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 25 bedeuten,
 wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
 sowie deren Isomere und Salze.

24. Zwischenverbindungen der Formel VI



VI

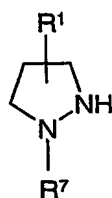
worin

R^1 OH oder OR^6 ,
 R^6 eine Silyl-Schutzgruppe,
 R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder
 Benzyloxycarbonyl (Z)

bedeuten,

sowie deren Isomere.

25. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI



VI

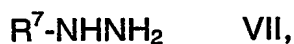
worin

R^1 OH oder OR^6 ,
 R^6 eine Silylschutzgruppe,
 R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z)

bedeuten,

sowie deren Isomere,

erhältlich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII

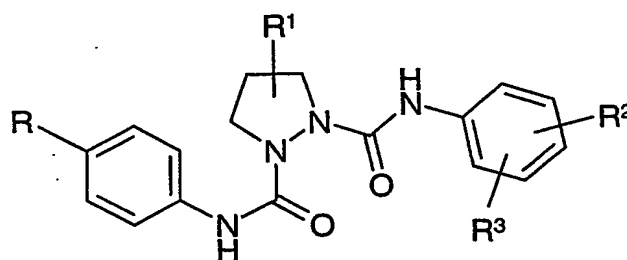


worin R^7 BOC oder Z bedeutet,

mit silylgeschütztem 1,3-Dibrom-propan-2-ol,
 und gegebenenfalls, anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I



15 worin

R, R¹, R² und R³ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

20

25

30

35